

EL SIDA: RADIOGRAFÍA DE UN RETO PARA LA CIENCIA

Freddie Mercury, Anthony Perkins, Isaac Asimov o Rock Hudson son nombres relevantes en la historia del arte o la cultura con algo en común, todos fallecieron por la misma causa a partir de los años 80, fecha en la que el mundo descubre la realidad de un nuevo enemigo, entonces, desconocido y mortal: el SIDA. Una enfermedad que, desde ese momento, se convirtió en uno de los principales desafíos para la investigación que, más de 30 años después, ha conseguido cronificarla y que espera eliminar antes del próximo 2030.

Fuente: José Teodoro del Pozo
Asesoría científica: Isabel Viciano

VIH.



Según el último informe de la [Organización de las Naciones Unidas](#), en 2017, 36,9 millones de personas de todo el mundo vivían con VIH (35 millones adultos y 1,8 niños menores de 15 años). En España, los resultados son similares a las tendencias europeas y mundiales, en tanto que en Andalucía, los primeros casos también aparecieron en la década de los 80 del siglo XX, tras lo que se inició la vigilancia epidemiológica de la enfermedad y se creó el registro andaluz de casos de sida. A partir de 2013 se incorporó la vigilancia del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y desde ese año 2013 hasta junio de 2018 se han notificado un total de 3.418 nuevos diagnósticos por infección del VIH, según el [Informe VIH/SIDA Andalucía de 2017](#) con datos actualizados a junio de 2018.

De este modo, desde que en 1981 se detectaron los primeros casos de SIDA en Estados Unidos, marcando sus picos históricos en la década de los 90 del pasado siglo, el avance de esta enfermedad no se ha detenido, considerándose aún hoy día una epidemia a nivel mundial. Por ende, hablar de SIDA es remontarse a la década de los 80, cuando el virólogo francés Luc Montagnier, del [Instituto Pasteur de París](#), aisló un nuevo virus a partir del ganglio de un paciente con linfadenopatías (término que se utiliza para describir la hinchazón de los ganglios linfáticos) y lo denominaron Virus Asociado a la Linfadenopatía (LAV). En 1984, el estadounidense Robert Gallo describió otro virus al que llamaron HTLVIII por su apetencia por los linfocitos T. Según los expertos, el análisis de ambos demostró que se trataba de un mismo virus y la comunidad internacional acuñó el nombre de Virus de la Inmunodeficiencia Humana, como agente causante del SIDA, iniciales del Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida.

Para realizar esta 'radiografía' sobre la evolución e investigación de esta enfermedad, *iDescubre* se ha puesto en contacto con Isabel Viciano, experta del Departamento de Microbiología de la [Universidad de Málaga](#). "Después de muchas discusiones sobre la autoría del descubrimiento, en 2008 se concedió el premio Nobel de Medicina a Luc Montagnier y Barré-Sinoussi por el descubrimiento del VIH. En 1986, François Clavel y su equipo, también del Instituto Pasteur, describieron una nueva especie de VIH en pacientes originarios de África Occidental y lo denominaron VIH-2 al asignar el número uno al anterior", afirma la investigadora.

Desde un punto de vista evolutivo, específica Viciano, el origen del virus proviene de saltos de hospedador, es decir, un organismo simbiote, como un parásito, cambia de



Isabel Viciano, en el laboratorio.

especie hospedadora, en este caso desde otros animales a la especie humana: “En concreto, el VIH1 desde una subespecie de chimpancé, el *Pan Troglodytes troglodytes*, habitual de los bosques de Camerún y el VIH2 del *Sooty mangabey*, procedente de las selvas desde Senegal a Costa de Marfil. El salto a nuestra especie se produjo, probablemente, a partir de 1940”.

De la infección a la cronicidad en 37 años

Hoy día la infección por VIH continúa siendo uno de los principales retos de la medicina del siglo XXI. “La eliminación progresiva de los linfocitos CD4 (coordinadores de la respuesta inmunitaria del organismo y principales dianas del virus) conduce al desarrollo de enfermedades, especialmente infecciones oportunistas, que pueden reactivar otras latentes o bien recientes como toxoplasmosis, leishmania, citomegalovirus o tuberculosis, que definen la aparición de sida”, asevera la experta.

En este sentido, en la actualidad, el tratamiento antirretroviral, que consiste en suministrar medicamentos anti-

virales específicos para infecciones por retrovirus como el VIH, aplicado en los últimos 20 años, ha cambiado la historia de esta enfermedad al reducir tanto la morbilidad como la mortalidad de las personas afectadas. “Consigue mantener suprimida la carga viral y un aumento progresivo de la cifra de linfocitos CD4 a niveles casi normales”, explica Viciano.

En la última década, se congratula la experta, continúan mejorando tanto los fármacos como la forma en que se administran a las personas afectadas. “Ya existen dosis de pastilla única y diaria, algo que ha favorecido mucho su aceptación entre esta población”. Aunque advierte: “Muchas personas afectadas toman productos de herboristería, suplementos dietéticos, medicinas alternativas o drogas recreativas sin conocer que las interacciones de los antirretrovirales entre sí o con otros medicamentos pueden tener una repercusión clínica importante”. Actualmente, avanza, los expertos estudian dos fármacos, *Cabotegravir* y *Rilpivirina*, que pueden ser administrados mediante inyección una vez al mes mostrando una eficacia similar a la del tratamiento estándar. “Este régimen

permitiría a estas personas un mes de descanso entre cada dosis de tratamiento antirretroviral y por primera vez el tratamiento para el VIH pasaría de 365 dosis orales a solo 12 inyecciones al año”.

Un escenario esperanzador

Andalucía lidera importantes investigaciones sobre el VIH con el objetivo de mejorar tanto los tratamientos como la calidad de vida de las personas afectadas. Una de las principales áreas de investigación es el estudio del reservorio viral, principal obstáculo para la erradicación del virus del VIH. “Están formados por una parte del virus que, tras infectar las células del paciente, se mantiene en un estado inactivo o latente, haciéndose invisible a la respuesta inmune y al tratamiento antirretroviral”, declara Isabel Viciano.

De este modo, los investigadores se afanan en acabar con los reservorios empleando fármacos que los reactiven, de manera que el sistema inmunitario o las nuevas terapias los puedan eliminar. “En este proyecto se está colaborando en el marco de la Red Española de Investigación en SIDA-RIS”. Igualmente, desde SIDA-RIS trabajan en el desarrollo de vacunas. “El VIH es un virus muy diverso genéticamente y esa diversidad es una de las razones por las que el desarrollo de una vacuna está siendo tan difícil”.

El tratamiento antirretroviral ha reducido la mortalidad y morbilidad.



Finalmente, apostilla Isabel Viciano, están las investigaciones destinadas a la búsqueda de la curación de la infección mediante trasplantes de células madre que hacen que el virus permanezca indetectable en sangre y tejidos y que, al mismo tiempo, no sean detectables los citados reservorios virales. “Se elimina el sistema inmunitario con quimioterapia y se renueva con células madre de un donante nuevo. Se trata, en definitiva, y como hemos hablado anteriormente, de generar un sistema inmunitario reconstruido”.

En concreto, son cinco los hospitales andaluces integrados en la Red Española de [Investigación del Sida \(RIS\)](#), que tiene 37 grupos de investigación activos. Estos son el Hospital Virgen del Rocío y el Hospital de Valme, de Sevilla, el Hospital San Cecilio de Granada, el Hospital Virgen de la Victoria de Málaga y el Hospital Reina Sofía de Córdoba.

En el Virgen del Rocío se centran, como informa la Red, en aspectos generales de la infección por el VIH, estudiándolos desde un punto de vista clínico y básico (investigación integrada), con el objetivo de generar nuevo conocimiento con valor clínico (investigación traslacional) y conceptual. Tienen líneas de investigación en Farmacocinética de antivirales relacionados con la infección por el VIH, el virus C de la Hepatitis y citomegalovirus con programas de monitorización terapéutica en situaciones como gestación o cirrosis hepática; en reconstrucción inmune con trata-

miento antirretroviral; en regulación inmune en distintos escenarios de la infección para diseñar inmunoterapias que logren el control espontáneo del virus sin la necesidad de tratamiento antirretroviral y diseñar estrategias de curación y erradicación; inmunosenescencia; inmunidad innata y mecanismos inmunológicos implicados en la aparición de eventos no Sida en pacientes que presentan un estado crónico de activación y que pueden ser eventos cardiovasculares y cáncer.

La unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología del Hospital sevillano de Valme, por su parte, tiene cinco líneas principales de investigación: epidemiología de la infección por VHC; Historial natural de coinfección por VIH/VHC y coinfección por VHC; Tratamiento de la infección por el VHC; Resistencia y susceptibilidad a la infección y Esteatosis y esteatohepatitis en la infección por VIH. Con estas líneas han publicado más de 160 artículos en 10 años y ha logrado financiación pública competitiva. Además, en el área diagnóstica es pionero en la utilización de biomarcadores para medir la lesión hepática como

alternativa no invasiva a la biopsia y también pionero en implantar una prueba para diagnosticar la fibrosis. También participa en un proyecto europeo que busca nuevos modelos de cuidados para la infección por el VHC.

Andalucía lidera importantes investigaciones sobre el VIH con el objetivo de mejorar tanto los tratamientos como la calidad de vida de las personas afectadas. No obstante, el objetivo es igualmente trabajar la prevención: cero transmisiones de VIH en España.

En Granada, el grupo del Hospital San Cecilio se inició en el año 2000 y se unió a la red RIS en 2004. Según la información de la red, el grupo participa en la investigación sobre la resistencia a los antivirales en España en el campo del VIH y la hepatitis C. Participa en varios estudios a nivel nacional e internacional y

es líder en investigación clínica sobre virus del papiloma humano, involucrándose también en investigación de microbioma y metagenómica. Está involucrado en líneas de investigación sobre resistencia a los antirretrovirales, la resistencia a los medicamentos antivirales contra el virus de la hepatitis C, el virus del papiloma humano en pacientes con VIH (evaluando la eficacia de la vacunación) y análisis de microbiomas relacionados con enfermedades periodontales, digestivas y otras áreas como trasplante.

SÍNTOMAS ASOCIADOS AL SIDA

Los expertos dividen la historia de la infección por VIH en varias fases. En primer lugar, explica Isabel Viciano, está la infección aguda, que en la mayoría de casos no suele presentar síntomas y dura entre 12 y 24 semanas: "Puede haber síntomas que se asemejan a un síndrome gripal o una mononucleosis infecciosa. Suelen aparecer entre las semanas dos y cuatro de la exposición al virus y normalmente se autolimitan, por lo que se suele perder la oportunidad de diagnóstico si no pensamos en esta enfermedad". En esta fase, prosigue, el virus se replica intensamente y

produce una depleción masiva de los mencionados anteriormente linfocitos CD4: "Es una etapa en la que se producen muchos contagios por la alta carga de virus que el paciente presenta en sangre.

Posteriormente, aparece infección crónica en la que el enfermo no presenta síntomas o bien muestra trastorno de los ganglios linfáticos generalizado y puede permanecer de 7 a 10 años: "En esta fase la carga viral permanece relativamente estable y los CD4 van descendiendo", manifiesta Viciano. Y prosigue: "Pasado ese

tiempo llegamos a un deterioro significativo del sistema inmune con complicaciones propias y relacionadas con el VIH".

Finalmente, apostilla Viciano, aparece el sida, donde se produce un agotamiento del sistema inmune con aumento de la carga viral y descenso del número de CD4, en la que aparecen las infecciones oportunistas, neoplasias y trastornos neurológicos que se han denominado "enfermedades definitorias de sida": "Una vez en esta fase, si el paciente sigue sin tratamiento antirretroviral, el pronóstico vital es de 1-2 años".



Grupo IBIMA de la UGC de Infecciosos del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga.

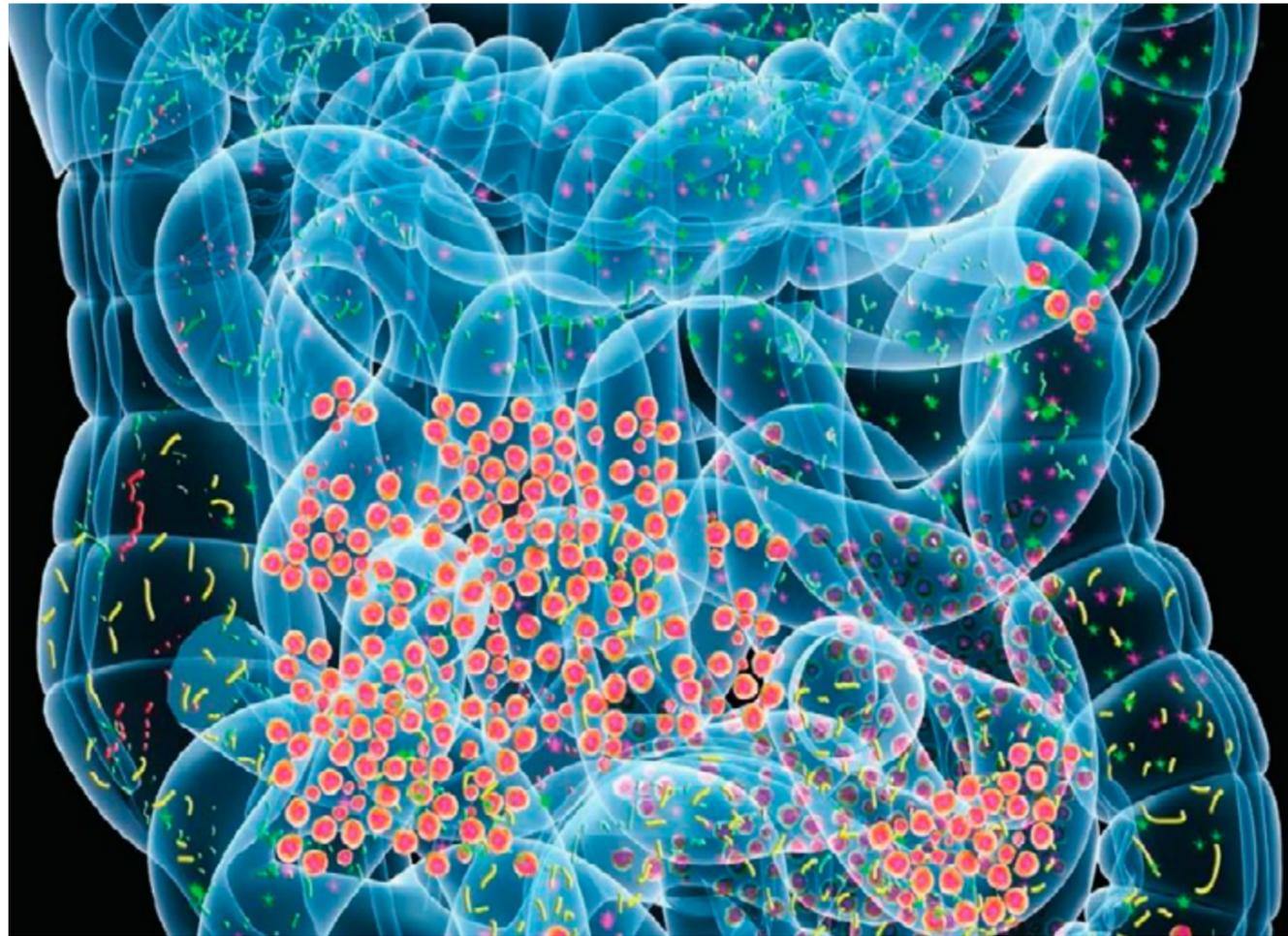
El grupo de Investigación Clínica en Infección VIH, Infección Endovascular y Bacteriemias del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga, compuesto por personal clínico de la Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica e investigadores y forma parte del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Está asimismo integrado en la Red de Investigación en SIDA (RIS) desde el año 2006 y de otros grupos y sociedades regionales y nacionales relacionados con la infección por el VIH y otras enfermedades infecciosas. Sus líneas de investigación son en infección por VIH para seguir la epidemia a nivel provincial en Málaga; tratamiento antirretroviral, estudios de resistencia genotípica del VIH a los antirretrovirales en Andalucía, estudios sobre comorbilidades, infecciones cardiovasculares; enfermedades infecciosas prevalentes y otras infecciones de transmisión sexual, entre otras.

La Unidad de Enfermedades Infecciosas estudia las enfermedades infecciosas desde una doble vertiente: Estudios clínico-epidemiológicos (en las que se incluyen ensayos clínicos). En estos estudios se trata de

diferenciar factores de riesgo, características clínicas y eficacia/seguridad de nuevos tratamientos, dirigido a mejorar el pronóstico de las patologías que manejamos. Y estudios de patogenia sobre los que plantear estrategias clínicas concretas. Sus líneas específicas de investigación son en infección por VIH, con estudios sobre enfermedad del hígado graso en pacientes infectados por VIH, resistencia a la infección, inmunidad innata y nuevos regímenes terapéuticos; y en VIH y coinfección con virus hepatotropos.

Una puerta abierta a la curación

En este escenario, donde la enfermedad ha pasado de ser mortal a crónica, la comunidad internacional se ha comprometido a acabar con la epidemia para 2030. "Con los tratamientos utilizados en la actualidad, no es posible la curación definitiva de la enfermedad, algo que se conseguiría a través de la erradicación del virus; y es que, a pesar de tener una supresión de la carga viral en plasma, la replicación viral continúa produciéndose a bajo nivel en el tejido linfóide", explica Isabel Viciano.



VIH.

El pasado marzo tuvo lugar en Seattle, Estados Unidos, la *Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas*, un foro donde los expertos pusieron de manifiesto dos casos: el paciente Berlín y el paciente Londres: el primero es el primer hombre en curarse de VIH y el segundo mantiene una carga viral de VIH indetectable durante 18 meses a pesar de no haber recibido tratamiento durante ese período. “La remisión, en ambos casos, se produjo después de que se sometieran a un trasplante de células madre”.

Además del VIH, apuntaron los expertos durante la conferencia, tanto el paciente Berlín como el paciente de Londres tenían una enfermedad hematológica grave que requería un trasplante de células madre, un tratamiento doloroso e invasivo empleado una vez que otros procedimientos han fracasado. “Para el paciente Berlín era leucemia y para el paciente Londres era el linfoma de Hodgkin en fase cuatro”, asevera la investigadora. Ambos, concreta, recibieron células madre de donantes con una mutación genética que elimina el receptor CCR5 de la superficie de la célula T CD4. “Es decir, sin ese receptor, los linfocitos CD4, coordinado-

res de la respuesta inmunitaria del organismo, se hacen resistentes a la entrada de la mayoría de las cepas del VIH”.

De este modo, expone Viciana, los trasplantes de células madre y los tratamientos para el cáncer crearon un entorno ‘único’ y al mismo tiempo hostil para el VIH. “Primero, la quimioterapia destruye el sistema inmunológico, esencialmente eliminando muchos de los reservorios donde se esconde el VIH; en segundo lugar, las nuevas células madre que no expresan el receptor CCR5 hacen que el VIH no pueda propagarse”. De este modo, recalca Viciana, si la quimioterapia elimina los reservorios, si el cáncer no vuelve, y si el nuevo tejido donante repuebla el sistema inmunitario con células resistentes al VIH, “las probabilidades de remisión son muy buenas”.

No obstante, insiste, hoy día es poco probable que los dos casos mencionados, pacientes Londres y Berlín, conduzcan a trasplantes de células madre generalizados para personas infectadas con VIH: “Se trataría, en este caso, de un paso más en la dirección correcta”.

NUEVOS MÉTODOS DE PREVENCIÓN DEL VIH

La epidemia por VIH-SIDA no está completamente controlada. Se siguen produciendo nuevos contagios cada día. Para los expertos, la prevención constituye el arma más útil para frenar esta epidemia. “Los fármacos son cada vez mejores y menos tóxicos y se ha demostrado que empezar el tratamiento lo antes posible es una medida muy eficaz para mantener la salud y eliminar el riesgo de transmisión de la infección. El ‘Tratamiento como prevención’ es uno de los paradigmas para acabar con el VIH a nivel mundial”, explica la investigadora de la Universidad de Málaga Isabel Viciana.

Para Viciana, en España cada año se diagnostican aproximadamente 3.500 personas, una elevada proporción de ellos son hombres y en más de la mitad el diagnóstico es tardío: “De las 140.000 personas que hay diagnosticadas en España, cerca de un 20% desconoce su estado, y estas personas son la causa principal de la perpetuación de la epidemia”.

Para contrarrestar estos datos, en primer lugar, explica la experta,

es necesario reducir el número de personas sin diagnosticar: “Es muy importante realizar la prueba del VIH a aquellas personas con más riesgo de contraer la infección: hombres que mantienen sexo con hombres, usuarios de drogas vía parenteral, trabajadores del sexo y heterosexuales que mantienen relaciones con más de una pareja. El test puede hacerse en centros sanitarios, tanto hospitales como atención primaria, centros comunitarios en incluso comprarse en farmacias en forma de pruebas rápidas fáciles de hacer”.

Igualmente, existe otro tipo de estrategias para prevenir la infección en personas que no están dispuestas a cambiar de forma inmediata sus prácticas de riesgo. “Ante esta realidad deben implementarse otras medidas eficaces, además de mantener las que han sido efectivas hasta ahora como la promoción del sexo seguro o evitar compartir jeringuillas, por ejemplo”, sostiene Isabel Viciana. Una de ellas, añade, es la profilaxis post-exposición, esto es, la administración de antirretrovirales en las 72 horas

siguientes a una exposición de riesgo y que está accesible de forma gratuita en los hospitales públicos españoles.

Asimismo, los expertos revelan otra medida como es la Profilaxis Pre-exposición (PrEP), que consiste en la toma de medicación bien a diario o en el momento de mantener una relación de riesgo. “La PrEP ha demostrado su eficacia en lugares como San Francisco, Sidney o Londres, donde se está constatando una importante disminución de las nuevas infecciones, además de ser una estrategia coste-efectiva para grupos de personas con alta probabilidad de infectarse”, asevera. Y concluye: “En España todavía no está aprobada, a pesar de que el Comité de Bioética del Ministerio de Sanidad haya recomendado su regulación, lo que hace que muchas personas adquieran el fármaco genérico por Internet y lo tomen sin la supervisión sanitaria necesaria. Por tanto, es fundamental la incorporación de la PrEP, junto al resto de medidas preventivas, para proteger tanto la salud individual como colectiva. Solo así alcanzaremos el objetivo de cero transmisiones de VIH en España”.

Lazo rojo como símbolo de lucha, compromiso y solidaridad con el VIH.

